

Linfoma no hodgkiniano parecido al Burkitt

No hodgkin lymphoma burkitt-like

Yamilé Quintero-Sierra, Dr. Carlos Hernández-Padrón

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El linfoma no hodgkiniano parecido al Burkitt es considerado una neoplasia de células B altamente agresiva, con un alto índice de proliferación. Las presentaciones en forma de masas tumorales abdominales no son muy frecuentes y están poco documentadas en la literatura. Se reporta un caso poco usual de un paciente adulto joven con linfoma no hodgkiniano parecido al Burkitt, con infiltración del colon derecho, tratado con poliquimioterapia asociada a la administración de anticuerpo monoclonal anti-CD20, con lo que se alcanzó la remisión completa de la enfermedad. Posteriormente esta respuesta se consolidó con esquemas intensivos de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyético autólogo. Actualmente se mantiene asintomático y sin tratamiento.

Palabras clave: linfoma no hodgkiniano parecido al Burkitt; quimioterapia; anticuerpo monoclonal anti-CD20; trasplante de progenitores hematopoyético autólogo.

ABSTRACT

The Burkitt-like lymphoma is considered a highly aggressive B-cell lymphoma, with a high proliferative rate. Presentation with extensive mass intestinal involvement is rare and poorly documented in the literature. We report the case of a young adult with the Burkitt-like lymphoma, and presenting extensive infiltration of the right colon, who receives chemotherapy treatment associated with administration of anti-CD20

monoclonal antibody, achieves complete remission of the illness and consolidation with intensive chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Currently the patient is asymptomatic and without treatment.

Keywords: Burkitt-like lymphoma; chemotherapy; anti CD20 monoclonal antibody; autologous stem cell transplantation.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas linfoproliferativas que tienen diferentes modelos de comportamiento y respuestas al tratamiento¹. Habitualmente se origina en los tejidos linfoides y puede diseminarse hacia otros órganos, tiene predilección por los sitios extraganglionares. El pronóstico depende del tipo histológico, el estadio y el tratamiento¹.

Los LNH se pueden dividir en dos grupos pronóstico: linfomas de crecimiento lento y linfomas de crecimiento rápido². Los LNH de crecimiento lento tienen un pronóstico relativamente bueno, con una mediana de supervivencia de hasta 20 años, pero habitualmente no son curables en los estadios clínicos avanzados (estadios III y IV)^{2,3}. Los estadios tempranos (estadios I y II) se pueden tratar eficazmente, solo con radioterapia.

Los tipos de LNH de crecimiento rápido tienen una evolución natural más corta, pero un número significativo de estos pacientes se pueden curar con regímenes intensivos de quimioterapia combinada.³ Dentro de este tipo de LNH se encuentran el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), el linfoma de Burkitt (LB) y el linfoma parecido al Burkitt conocido por su terminología en inglés como linfoma *Burkitt-like* (LBL)³.

Se han propuesto diversas clasificaciones para los LNH. La Fórmula de Trabajo del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos fue la más ampliamente utilizada en nuestro medio, y en Europa la de Kiel. Sin embargo, en 1994 el Grupo Internacional de estudio de los linfomas, propuso una nueva clasificación de las neoplasias linfoides, que más que una clasificación, es una lista de entidades bien definidas, que se conoce como la clasificación REAL (del inglés *Revised European American Lymphoma*). En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó una clasificación basada en algunas modificaciones de la REAL, que en el momento actual es la aceptada por la mayoría de los patólogos y oncohematólogos. Algunas instituciones consideran que, desde el punto de vista de su utilidad práctica, para orientar la terapéutica, las neoplasias linfoides deben mantenerse agrupadas en indolentes y agresivas, y hacen adaptaciones a la clasificación OMS/REAL. Dentro de ellas se encuentra el LBL, que es considerado una neoplasia de células B altamente agresiva con un alto índice de proliferación. En el año 2008, la OMS introdujo una nueva clasificación de las neoplasias linfoides que incluyó una nueva categoría de linfoma, refiriéndose a las características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas, como linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre el LDCGB y el linfoma de Burkitt clásico^{4,5}, y lo establece precisamente refiriéndose al LBL.

En general, con los tratamientos actuales para pacientes con LNH, la supervivencia a los 5 años es de más del 60 %. De los pacientes de LNH de crecimiento rápido, se puede curar más del 50 %⁶. Las recaídas se presentan en los primeros dos años después de terminar el tratamiento; sin embargo, pueden tener remisiones completas prolongadas con regímenes de quimioterapia combinada o con una consolidación intensiva con quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo^{3, 6, 7}.

Se reporta un caso de LBL, en el que la forma de presentación ocurre a partir del diagnóstico de urgencia de un tumor de colon derecho.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, mestizo, de 22 años de edad que en mayo de 2010 fue intervenido quirúrgicamente por una obstrucción intestinal mecánica, ocasionada por un tumor del colon derecho a nivel del ciego. Durante el proceder quirúrgico solo se resecó parcialmente el tumor debido al grado de extensión y se le realizó biopsia a la muestra de intestino de íleon, ciego y colon. Posteriormente se recibió el informe anatomopatológico con el diagnóstico de un LBL de alto grado de malignidad extendido a ganglios del mesogastrio. Con este diagnóstico se ingresó en el servicio de hematología de clínica de adultos del Instituto de Hematología e Inmunología.

En la anamnesis se pudo determinar la presencia de síntomas generales, representados por fiebre vespertina de más de un mes de evolución. Al examen físico los elementos positivos estuvieron relacionados con la presencia de una adenopatía en la región inguinal derecha, de 1cm de diámetro, movable, consistencia elástica, no dolorosa; existía en abdomen, a nivel de fosa ilíaca derecha, una masa tumoral de 14 cm aproximadamente, de consistencia dura, no dolorosa; y el bazo rebasaba 1 cm el reborde costal izquierdo.

El hemograma con diferencial mostró una cifra de hemoglobina de 134 g/L, leucocitos en $6,0 \times 10^9/L$, conteo de reticulocitos del 2 % y conteo de plaquetas de $280 \times 10^9/L$. La eritrosedimentación en 30 mm/h.

El coagulograma fue normal y el fibrinógeno en 3,60 g/L, dentro de límites normales.

El estudio de química sanguínea mostró valores normales de glicemia, creatinina, urea, albúmina, fosfatasa alcalina leucocitaria, transaminasa glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, pero niveles elevados de la enzima lactato deshidrogenasa con valores de 553 UI/Ls.

Los estudios de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, la prueba de antiglobulina directa e indirecta, los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anticitoplasma de neutrófilo y el factor reumatoideo fueron todos negativos, excepto la proteína C reactiva que fue positiva con valor de 20 mg/dL.

La radiografía de tórax en vista anteroposterior no mostró evidencia de alteraciones pleuropulmonares; en el ultrasonido de regiones ganglionares se visualizó en la región inguinal izquierda un paquete de adenopatías de 22x39 mm y en la región inguinal derecha una adenopatía de 21x27 mm; todas con características homogéneas y de aspecto patológico. El resto de las cadenas ganglionares estaba libre. En la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen no se encontraron adenopatías. El

ecocardiograma mostró una fracción de acortamiento en 44 % y una fracción de eyección ventricular en 75 %, dentro de valores normales.

El aspirado de sangre medular, se concluyó como una médula ósea infiltrada por proceso linfoproliferativo crónico y en la biopsia de médula ósea (BMO) se informó una hipoplasia granulopoyética, con dismorfia secundaria, sin infiltración tumoral, que resultó contradictorio pues en los linfomas la biopsia tiene más valor para definir infiltración.

La biopsia de intestino (ileon, ciego y colon) mostró un LNH maligno de células inmaduras intermedias con patrón parecido al Burkitt de alto grado de malignidad, extendido a ganglios del mesogastrio. La inmunohistoquímica resultó CD20 positivo, CD3 positivo en población acompañante, BCL-6 negativo y Ki 67 en el 80 %.

Con estos estudios se culminó la estadificación del linfoma y se determinó que el paciente tenía un estadio IVB-X-E de Ann Arbor, por la presencia de síntomas generales, tener masa Bulky mayor de 14 cm y toma extranodal (intestino).

Se determinó el índice pronóstico internacional (IPI), que resultó un grado 3 intermedio-alto; evaluando por el valor elevado de la enzima LDH, el estadio IV de la enfermedad y la presencia de más de un área extranodal afectada.

Se le impuso tratamiento con quimioterapia, utilizando el esquema R-CHOP-14 (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona y un anticuerpo monoclonal antiCD20, el Rituximab) en ciclos de 14 días; se completaron 8 ciclos. Además, se realizó profilaxis del sistema nervioso central (SNC) con metotrexate (12 mg), citosina arabinósido (36 mg) y betametasona (4 mg) intratecal en cada ciclo.

Se reevaluó después del octavo ciclo de R-CHOP-14 y se concluyó que el paciente estaba en remisión completa pues se comprobó, por estudios imagenológicos, que habían desaparecido las adenopatías periféricas y en el nuevo aspirado de sangre medular y BMO no había infiltración tumoral.

Con estos resultados se decidió pasar a tratamiento de consolidación y se planificaron dos ciclos de poliquimioterapia, con esquemas de segunda línea R-ESHAP (etopósido, cisplatino, metilprednisolona, citosina arabinósido y Rituximab). Durante el tiempo de descanso posterior al 1er ciclo de R-ESHAP el paciente presentó complicaciones ocasionadas por sepsis y daño renal agudo, con cifras elevadas de creatinina, urea y ácido úrico; a pesar de estas cifras elevadas el paciente se mantuvo con un diuresis amplia, se le impuso tratamiento de antibiótico y se recuperó sin secuelas. Posterior a este evento recibió el segundo ciclo de R-ESHAP.

En enero de 2012 ingresó en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Amejeiras" y se le realizó un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo. En el período postrasplante inmediato presentó complicaciones relacionadas con una sepsis polimicrobiana grave, asociada a la neutropenia severa y hematuria, asociada a la trombocitopenia. Se recuperó de todos estos eventos y egresó en febrero de 2012, se mantuvo en la consulta de seguimiento de trasplante durante el primer año posterior al proceder. El paciente se recuperó paulatinamente con normalización de los parámetros hematológicos y bioquímico.

Actualmente se mantiene su seguimiento en consulta, y luego de más de 3 años después del trasplante se encuentra asintomático, continúa sin tratamiento y en remisión completa de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El LBL tiene un curso clínico agresivo, comúnmente se presenta en niños y adultos jóvenes. Generalmente se asocia a estados de inmunodeficiencia como en pacientes positivos a VIH, con infiltración de la médula ósea y del SNC. Se considera una emergencia médica que requiere de una rápida intervención profesional y terapéutica^{8,9}. En caso que se presenta el paciente era un adulto joven con estudios para VIH negativos y presentaba infiltración de la médula ósea, a pesar de no tener infiltración del SNC, se le realizó tratamiento profiláctico con quimioterapia intratecal.

Es frecuente que al inicio de la enfermedad los pacientes presenten síntomas constitucionales como son: fiebre vespertina de más de 1 mes de evolución, pérdida de peso del 10 % o más en los 6 meses previos al diagnóstico y sudoraciones nocturnas^{8,9}. El paciente presentaba como síntoma general, la fiebre de más de un mes de evolución.

La presencia de masa Bulky mayor de 10 cm está muy relacionada con este tipo histológico de linfoma^{8,9} y en este caso se presentó una gran masa tumoral de 14 cm, muy relacionada con lo planteado por otros autores.

Para este tipo de linfoma, muy agresivo, existen factores pronósticos desfavorables de mayor relevancia, como la determinación del reordenamiento de genes como el cMYC,⁸ que en este caso no se pudo realizar; no obstante, se utilizó el IPI que, aunque es más específico para los LDCGB, orientó sobre el pronóstico desfavorable del paciente, clasificándolo como un riesgo intermedio-alto.

Existen varios esquemas de primera línea en el tratamiento de los pacientes con LBL pero el esquema CHOP combinado con Rituximab es el de elección.

En la literatura se reporta que estos esquemas se pueden intensificar y densificar y, se puede usar el esquema de R-CHOP-14 con el apoyo de factores estimuladores de colonias de granulocitos (FECG), o el esquema de R-CHOP-21 que no requiere de los FECG. En la actualidad no se ha demostrado superioridad de uno sobre otro y sí mayor toxicidad y aparición de complicaciones secundarias a la neutropenia febril en los esquemas de R-CHOP-14¹⁰⁻¹².

Durante el tiempo en que fue tratado el caso, existían estudios de resultados favorables con la intensificación y densificación del esquema de R-CHOP-14, lo cual llevó a su utilización. En este paciente se realizó este esquema sin que se presentaran eventos adversos y, se cumplieron los 8 ciclos planificados, con lo que se logró la remisión completa de la enfermedad.

Existen otros regímenes intensivos de primera línea, como es el caso del esquema HiperCVAD asociado al Rituximab y el DA-EPOCH-R, que tiene buenos resultados pero con mayor toxicidad¹³.

Por el curso agresivo del LBL, varios estudios señalan que una vez alcanzada la remisión completa de la enfermedad, se debe realizar tratamiento de consolidación con esquemas de quimioterapia intensiva y posterior TCH autólogo en la primera remisión¹⁴, elemento que se tomó en consideración en este paciente por su edad, el estadio avanzado de la enfermedad al debut, el IPI grado intermedio-alto y la buena respuesta al tratamiento de primera línea; conducta que se realizó y hasta el momento ha mantenido al paciente en remisión completa de la enfermedad por casi cuatro años..

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conroy SM, Maskarinec G, Morimoto Y, Franke AA, Cooney RV, Wilkens LR, et al. No-Hodgkin Lymphoma and circulating markers of inflammation and adiposity in a nested case-control study: The multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2013;22(3):337-47.
2. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380(9844):848-57.
3. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015;60(3):664-71.
4. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013;122(6):981-7.
5. Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds. World Health Organization IARC: Lyon; 2008.
6. Hussong JW, Arber DA, Bradley KT, Brown MS, Chung-Che Ch, David ME, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Non-Hodgkin Lymphoma/Lymphoid Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):e40-e47.
7. Tanaka H, Hashimoto S, Abe D, Sakai S, Takagi T. Double-hit lymphoma at second relapse of Burkitt-like lymphoma: a case report. *J Clin Exp Hematop*. 2011;51(1):43-7.
8. Parker SM, Olteanu H, Vantuinen P, Lawton CA, Schultz CJ, Christians KK, et al. Follicular lymphoma transformation to dual translocated Burkitt-like lymphoma: improved disease control associated with radiation therapy. *Int J Hematol*. 2009;90(5):616-22.
9. Mocumbi AO, Paul L, Maciel L, Silvia P, Ferreira MB. Secondary intracardiac Burkitt-like lymphoma in the absence of HIV infection. *Cardiovasc J Afr*. 2011;22(2):96-7.
10. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Manning JT, Romaguera J, Fayad L, et al. Burkitt Lymphoma and Atypical Burkitt or Burkitt-like Lymphoma: Should These be Treated as Different Diseases? *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6(1):58-66.
11. Kujawski L, Longo WL, Williams EC. High-dose CHOP and midcycle methotrexate for adult Burkitt and Burkitt-like lymphomas. *Blood*. 2002;100:779a, abstract 3083.
12. Lacasce A, Howard O, Lib S. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(4):761-7.
13. Cabanillas M, Thomas D, Cortes J. Outcome with hyper-CVAD and rituximab in Burkitt (BL) and Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;106(7):1569-80.

14. Sweetenham J, Pearce R, Taghipour G, Blaise D, Gisselbrecht C, Goldstone A. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma: outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2465-72.

Recibido: junio 08, 2015.
Aceptado: enero 15, 2016.

Dra. Yamilé Quintero Sierra. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268.
Email: rchematologia@infomed.sld.cu